

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

(19) JAPANESE PATENT OFFICE (JP)

(12) Official Gazette for Unexamined Patent Applications (A)

(11) Japanese Unexamined Patent Application

(Kokai) No. 2000-275248

(P2000-275248A)

(43) Disclosure Date: 6 October 2000

(51)	Int.Cl.	Ident. Symbols	FI	Theme Code (Reference)
G01N	33/74	300	G01N 33/74	2G045
A61B	5/16		A61B 5/16 300Z	4C038
G01N	33/50		G01N 33/50 G Z	

	Request for Examination: Requested	Number of Claims: 6	Document (Total of 6 pages)
(21)	Application No.: 11-118417	(71) Applicant:	000001144 Director of the Agency of Industrial Science and Technology 3-1 Kasumigaseki 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo-to
(22)	Application Date: 24 March 1999	(72) Inventor:	Minoru Nakamura c/o Beauty Science Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to
		(72) Inventor:	Masakazu Fukuoka c/o Beauty Science Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to
		(72) Inventor:	Tsuneyuki Abe c/o Beauty Science Research Laboratories Shiseido Company, Ltd. 3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

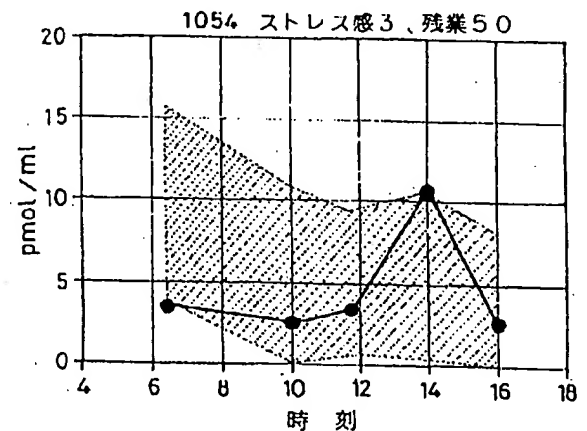
Continued on last page

(54) [Title of the Invention] A Method and Apparatus for the Evaluation of Chronic Stress, a Recording Medium and an Evaluation Sheet

(57) [Abstract]

[Problem] The objective of this invention is to provide a method whereby chronic stress can be evaluated easily and accurately, without placing a load on the test subject.

[Means of Solution] A method for the evaluation of chronic stress characterized in that it is comprised of a standard range stipulation process in which determinations are made of the cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and in which a standard range of cortisol concentration change is stipulated on the basis of said determination results and of an evaluation process in which the changes in cortisol concentration in the saliva of specified individuals are studied and in which individuals who depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress, an apparatus using this method, a medium and an evaluation sheet.



Key:

[top heading]: 1054 feeling of stress 3, overtime work 50  
[horizontal axis]: Time

**[Claims]**

**[Claim 1]** A method for the evaluation of chronic stress characterized in that it is comprised of a standard range stipulation process in which determinations are made of the cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and in which a standard range of cortisol concentration change is stipulated on the basis of said determination results and of an evaluation process in which the changes in cortisol concentration in the saliva of specified individuals are studied and in which individuals who depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress.

**[Claim 2]** A method for the evaluation of chronic stress which is a method as described in Claim 1 characterized in that, in the process of evaluation of chronic stress, an individual is evaluated as possibly having chronic stress, in the case in which the change in cortisol concentration in the saliva is within the standard range of change, when the cortisol concentration in the saliva is lower than the cortisol concentration in the saliva at any other time band.

**[Claim 3]** An apparatus for the evaluation of chronic stress characterized in that it is provided with a standard range recording device whereby determinations are made of the cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and whereby a standard range of cortisol concentration change is recorded on the basis of said determination results and of an evaluation device whereby the changes in cortisol concentration in the saliva of specified individuals are inputted and in which individuals who depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress.

**[Claim 4]** A recording medium that is provided with standard range data in which is recorded the standard range of cortisol concentration obtained from the results of determinations of cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and of an evaluation step whereby individuals in whom the changes that have been inputted in cortisol concentrations in the saliva of specified individuals depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress and in which a program is stored that can be read and executed by a computer.

**[Claim 5]** A chronic stress evaluation sheet characterized in that the standard range of cortisol concentration obtained from the results of determinations of cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals are graphed and displayed

and in that it has a concentration and time scale whereby the results of determinations of the changes in cortisol concentrations in the saliva of specified individuals can be superimposed and plotted on the aforementioned standard cortisol concentration graph.

**[Claim 6]** A method, apparatus, medium and sheet that are described in Claims 1 to 5 characterized in that the standard range of cortisol concentration change is not an objective stress factor and in that determinations can be made of cortisol concentrations in saliva over a specified time range in one day in individuals who do not have subjective symptoms of stress.

**[Detailed Description of the Invention]****[0001]**

**[Technological Field of the Invention]** This invention relates to a method and apparatus for the evaluation of chronic stress, a recording medium, an evaluation sheet, and, in particular, to a method of evaluation based on cortisol concentration in saliva,

**[0002]**

**[Prior Art]** It is well known that what is referred to as stress is a causative factor in various diseases. A great deal of research has been conducted on short-term stress and studies are progressing on methods for combating it.

**[0003]** On the other hand, in recent years, chronic (cumulative) stress due to prolonged, mild stress load or due to short-term stress that is not sufficiently resolved has become a problem. Even when these forms of stress are not particularly severe from the standpoint of their causative factors, because they are cumulative, they have effects greater than those of strong short-term stress on the mind and body and death due to overwork of which chronic stress is seen a causative factor is becoming a social phenomenon.

**[0004]****[Problems the Invention is Intended to Solve]**

However, under ordinary circumstances, marked or unique symptoms do not appear in chronic stress and the states in which it is manifested are diverse, for which reason it is a field in which research is extremely difficult. Moreover, the causative factors of stress are diverse and complex, for which reason resolution of stress or elimination of the causative factors of stress is difficult so that there is a strong desire for a suitable means of its evaluation. It is also anticipated that the performance of intense psychological analysis for the purpose of evaluating stress would be a source of stress to test subjects.

**[0005]** This invention was developed in the light of the problems of the conventional technology described above and has the objective of providing a method and an apparatus, a recording sheet and an evaluation sheet whereby accurate evaluation of chronic stress can be achieved easily without imposing a load on the test subjects.

[0006]

[Means for Solution of the Problem] The inventors conducted intensive research for the purpose of achieving the aforementioned objective. As a result, they perfected this invention by discovering that changes over the course of a day in cortisol in saliva are closely related to chronic stress.

[0007] Specifically, the method of evaluation of chronic stress of this invention is characterized in that it is comprised of a standard range stipulation process in which determinations are made of the cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and in which a standard range of cortisol concentration change is stipulated on the basis of said determination results and of an evaluation process in which the changes in cortisol concentration in the saliva of specified individuals are studied and in which individuals who depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress.

[0008] In the process of evaluation of chronic stress in the method of this invention, the evaluation is made that an individual possibly has chronic stress both in the case in which the change in cortisol concentration in the saliva is within the standard range of change of cortisol concentration and in the case in which the cortisol concentration in the saliva at the time or rising is lower than the cortisol concentration in the saliva at any other time band.

[0009] Further, the apparatus for the evaluation of chronic stress of this invention is characterized in that it is provided with a standard range recording device whereby determinations are made of the cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and whereby a standard range of cortisol concentration change is recorded on the basis of said determination results and of an evaluation device whereby the changes in cortisol concentration in the saliva of specified individuals are inputted and whereby individuals who depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have chronic stress.

[0010] Further, the recording medium of this invention is characterized in that it is provided with standard range data in which is recorded the standard range of cortisol concentration obtained from the results of determinations of cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals and of an evaluation step whereby individuals in whom the changes that have been inputted in cortisol concentrations in the saliva of specified individuals depart from the aforementioned standard range of cortisol concentration change are evaluated as individuals who may possibly have

chronic stress and in which a program is stored that can be read and executed by a computer.

[0011] Further, the chronic stress evaluation sheet of this invention is characterized in that the standard range of cortisol concentration range obtained from the results of determinations of cortisol concentrations in saliva over a specified time range of one day in a large number of test subjects who are thought to be healthy individuals are graphed and displayed and in that it has a concentration and time scale whereby the results of determinations of the changes in cortisol concentrations in the saliva of specified individuals can be superimposed and plotted on the aforementioned standard cortisol concentration graph.

[0012] Further, in the aforementioned method, apparatus, medium and sheet, it is desirable that the standard range of cortisol concentration change is not an objective stress factor and that determinations can be made of cortisol concentrations in saliva over a specified time range in one day in individuals who do not have subjective symptoms of stress.

[0013]

[Mode of Execution of the Invention] There have been previous reports on the relationship between stress and cortisol in the saliva. For example, in the Journal of Psychosomatic Research, Vol. 23, pp. 181-192 (1979), a study is presented of the relationship between white collar work load and cortisol. It was confirmed that there was a correlation to a certain extent between short-term work load and cortisol concentration.

[0014] In the case of short-term stress, quantitative evaluation of stress is possible to a certain degree by determining cortisol concentrations in saliva before and after stress load. However, in the case of chronic stress, the cortisol concentration in saliva is not simply elevated because chronic stress is of high intensity. Accordingly, the inventors did not simply compare cortisol concentration in saliva with a standard value, but, rather, considered changes over a period of one day.

[0015] As a result, it was discovered that cortisol concentration in the saliva changes greatly over time bands of a day and that there is a fixed pattern in the mode of change. It was also discovered that there are objective causative factors of stress; that change in cortisol concentration in the saliva of certain test subjects having subjective symptoms of stress either depart from the standard range in all time bands or the cortisol concentrations on rising are lower than the cortisol concentration in other time bands.

[0016] We shall now present a more detailed description of the content of this invention.

#### Method of determination of cortisol concentrations in saliva

Cortisol concentrations in saliva were determined by a semimicro column liquid chromatograph equipped with column switching. A Capcell PAK MF Ph-1 (1.5 mm i.d. × 35 mm), manufactured by Shiseido Company, Ltd., was used as the semimicro column for the pretreatment and a Capcell PAK MF C18UG120 (1.5 mm i.d. × 250 mm), manufactured by Shiseido Company, Ltd., was used as the semimicro column for analysis. The mobile phase for pretreatment was 5 mM phosphate buffer solution/acetonitrile (pH 6/0) = 98/2 and the mobile phase for analysis was 10 mM phosphate buffer solution/acetonitrile = 78/22 of the solutions were fed at 0.1 ml/min. The column temperature was fixed at 35°C and the detection wavelength was set at 242 nm. The pulse switching time was set at 2.0 to 4.0 minutes, and, after filtration, the saliva was directly injected in an amount of 100 µl.

#### [0017] Evaluation of Feeling of Stress

Feeling of stress was evaluated and responded to subjectively by the test subjects themselves in the following four stages.

Extreme feeling of stress:	3
Stress felt:	2
Slight feeling of stress:	1
No feeling of stress whatsoever:	0

#### [0018] Stipulation of Standard Range

Next, the inventors collected saliva from 85 healthy test subjects on rising (6:20) and at 10:00, 11:40, 14:00 and 16:00 and determined the cortisol concentrations in the samples. When the range of mean ± 1 SD was plotted, the results that were obtained for change in cortisol concentrations in saliva were as follows.

On rising	: approximately 4 to 16 pmol/ml
10:00	: approximately 0 to 11 pmol/ml
11:40	: approximately 1 to 9 pmol/ml
14:00	: approximately 0 to 11 pmol/ml
1600	: approximately 0 to 8 pmol/ml

[0019] This range was hypothesized to be the standard range and this was plotted on the sheet shown in Figure 1. Essentially similar tendencies were found for cases of scores of 0 or 1 in the aforementioned evaluation of feeling of stress and in the case when mean ± 1SD range was plotted for individuals doing less than 10 hours of overtime work. For this reason, the standard range of cortisol concentration change was not an objective causative factor of stress and it was concluded that it would be appropriate to determine cortisol concentrations in saliva

over a specified time range of one day for individuals not experiencing subjective symptoms of stress.

#### [0020] Evaluation of Chronic Stress

Next, overwork time was taken as an objective causative factor of stress and an individual who was engaged in a large amount of overtime work (overtime work of 50 hours/month) and who reported feeling of stress (feeling of stress: 3) was considered to be experiencing chronic stress. When a plot was made on the aforementioned sheet, as shown in Figure 2, the cortisol concentration on rising was lower than the lower limit of the standard range and the cortisol concentration at 14:00 also departed from the standard range, with a higher value being shown than on rising.

[0021] When a plot was made on the sheet for an individual engaging in overtime work of 50 hours/month and reporting as feeling a stress of 2, as shown in Figure 3, the cortisol concentration in the various time bands was within the standard range except for the cortisol concentration on rising, which was below the lower limit of the standard range. However, a higher value than on rising was shown for the cortisol concentration at 11:40.

[0022] By contrast, when the changes in cortisol concentration were plotted for a test subject who reported 45 hours/month of overtime work and a feeling of stress of 0, as shown in Figure 4, the fluctuations were within the standard range in all cases. As a result, it was concluded that changes in cortisol concentration did not simply indicate the degree of fatigue dependent on the extent of overtime work, but, rather they reflected the degree of effect of stress factors on the different individuals.

[0023] Next, Table 1 shows the relationship of the standard range to feeling of stress and overtime work.

[Table 1]

Feeling of Stress	Overtime work	Test subjects	Within standard range	Outside standard range	Low on rising
3	50 and over	1 person	0 persons	1 person	1 person
	10 – 50	1	1	0	0
	10 or less	1	1	0	0
2	50 and over	3	2	1	1
	10 – 50	10	8	2	1
	10 or less	4	4	0	0

[0024] As shown above, the standard range of cortisol concentrations in saliva is stipulated in time bands extending over several hours, and, moreover, collection of saliva test materials from the test subjects was performed several times a day, i.e., on rising, at 10:00, 11:40 (before lunch), 14:00 and 16:00. When the cortisol concentrations in all time bands exceed the standard range, the evaluation could be made that there was a high possibility of the presence of chronic stress.

[0025] Further, when the cortisol concentration in saliva collected on rising was lower than the cortisol concentration of saliva in all other time bands, an evaluation similarly could be made that there was a high possibility of the presence of chronic stress.

#### [0026] Apparatus for evaluation of chronic stress

Figure 5 shows the schematic structure of the apparatus for the evaluation of chronic stress in an example of this invention. The apparatus 10, which is shown in the figure, is equipped with the device for determination of cortisol concentration in saliva 12, the hard disk 14 is the standard range storage device in which the aforementioned standard ranges for changes in cortisol concentration are stored separately for males and females and by age group, the CPU 16, which functions as the evaluation device, and the display component 18, which displays the results of the evaluations.

[0027] Programs for performing comparisons may be stored in a ROM, which is not shown in the figure, or they can also be written in the aforementioned hard disk 14. The evaluation apparatus 10 in this mode of execution is constructed as described above. The operator collects the saliva (test sample), injects the test sample into the determination device 12, and, in addition, inputs the test subject identification number and the saliva collection time corresponding to said sample.

[0028] The results of the determinations of the cortisol concentrations in said samples are recorded in the hard disk 14 together with the test subject identification number and the saliva collection time. At the time the determination of the saliva sample from said test subject at a specified collection time is concluded, the evaluation device 16 evaluates whether or not said test subject is experiencing chronic stress on the basis of whether or not the determination results fall within the aforementioned standard range and of whether or not the cholesterol concentration in the saliva at the time of rising is lower than the cortisol concentrations in the other time bands.

[0029] It is desirable that the apparatus in this mode of execution be equipped, for example, with an auto-sampler in which 5 sets of test samples can be set so that the saliva samples that are collected over time for a single test subject can be set in said set and so that the evaluations of chronic stress can be performed at one time.

[0030] The program for evaluation of chronic stress that is used in the aforementioned apparatus has the following characteristics.

(1) During the period in which separation by chromatography is being performed, various demonstration screens (various types of explanation, etc.) that have been prepared in advance can be displayed and screens that display the status of the chromatogram can be switched as desired.

(2) Cortisol values and data on the attributes of the test subject in question (age, sex, personality) and psychological data at the time of collection of the saliva are housed in the data base structure and searches can be made for diverse conditions.

[0031] (3) Immediately after the analysis has been concluded, the results (cortisol values) are compared with the mean values of a group having essentially the same attributes as the test subject that have been inputted in advance and the results are displayed automatically.

(4) The data base can be strengthened by registering the results of new analyses automatically in the data base and by automatically re-calculating the mean values in terms of test subject attributes.

(5) Data that has been collected in apparatuses (and data bases) of multiple sites can be at the same time concentrated in one central data base and can be retrieved at the same time.

[0032] Further, it is desirable to store a computer program that contains the aforementioned standard range data on the cortisol concentrations and the evaluation steps in a recording medium such as a floppy disk.

#### [0033] Chronic stress evaluation sheet

In this invention, it is desirable to use an evaluation sheet such as that shown in Figure 1 as described previously. In this figure, the cortisol concentration in the saliva is on the vertical axis, saliva collection time is on the horizontal axis, and, moreover, the standard range for each time band is graphed and displayed. For this reason, only the data on cortisol concentrations for a single test subject are plotted on said sheet so that an evaluation can be made of whether or not said subject is experiencing chronic stress.

#### [0034]

[Effect of the Invention] By means of the method and apparatus for the evaluation of chronic stress, recording medium and the sheet of this invention as described above, evaluation of chronic stress can be made on the basis of changes in cortisol concentrations in saliva of the course of one day or of the cortisol concentration in the saliva on rising. Therefore, an evaluation of whether a test subject is experiencing chronic stress can be made with a high degree of accuracy without putting a load on the subject.

#### [Brief Explanation of the Figures]

[Figure 1] is a sketch drawing of the chronic stress evaluation sheet which is a mode of execution of this invention.

[Figure 2] This shows the results of the display on the evaluation sheet for a test subject thought to be experiencing chronic stress.

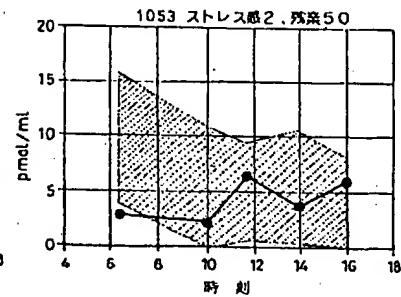
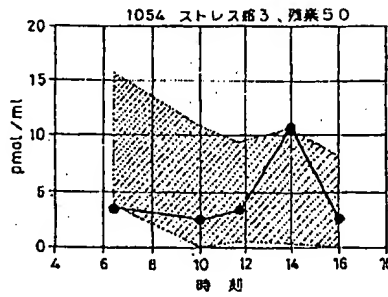
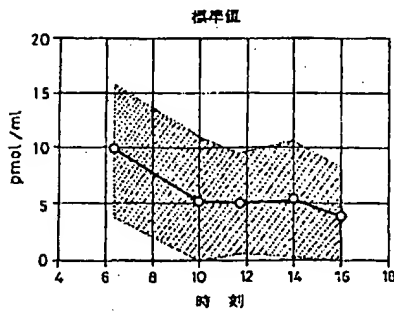
[Figure 3] This shows the results of the display on the evaluation sheet for a test subject thought to be experiencing chronic stress.

[Figure 4] This shows the results of the display on the evaluation sheet for a test subject thought not to be experiencing chronic stress.

[Figure 5] This is a schematic diagram of a chronic stress evaluation apparatus which is a mode of execution of this invention.

#### [Explanation of Symbols]

- 10 chronic stress evaluation apparatus
- 12 device for determination of cortisol concentrations in saliva
- 14 hard disk (standard range storage device)
- 16 CPU (evaluation device)



#### Key:

[first row, left to right]

[Figure 1]

[top]: Standard values

[bottom]: Time

[Figure 2]

[top]: 1054 stress feeling 3, overtime 50

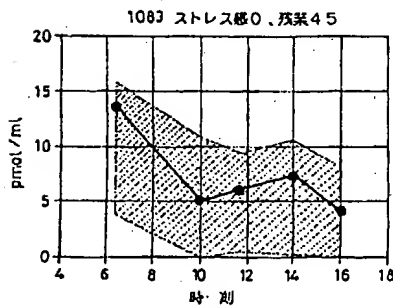
[bottom]: Time

[first row, right side]

[Figure 3]

[top]: 1053 stress feeling 2, overtime 50

[bottom]: Time



#### Key:

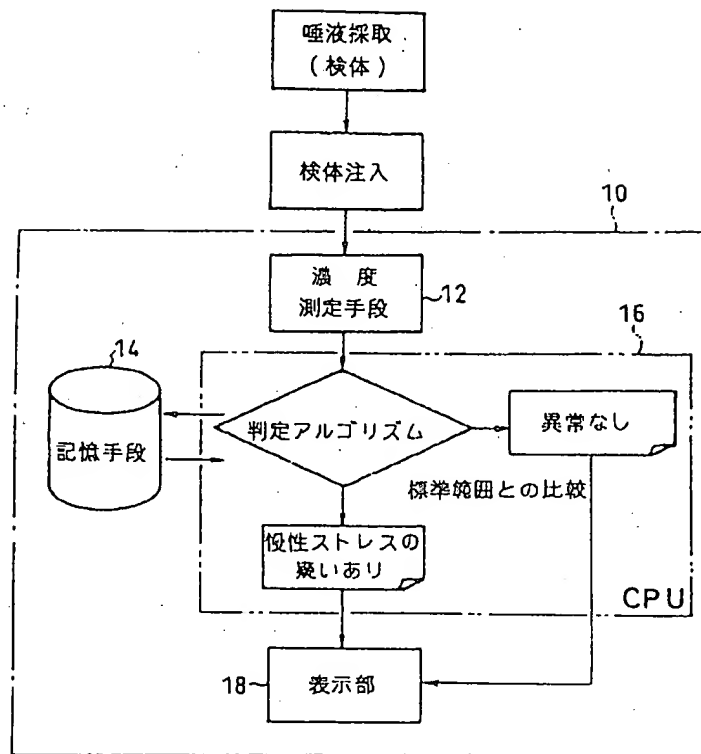
[bottom row]

[Figure 4]

[top]: 1083 stress feeling 0, overtime 45

[bottom]: Time

[Figure 5]



## Key to Figure 5:

1= Saliva collection  
(test sample)

2= Test sample injection

3= Concentration determination  
device

14 – storage device

Evaluation algorithm

No abnormality

Comparison with standard range

Suspicion of chronic  
stress

18 – Display component

Continued from front page

[left column]

(72) Inventor: Yayoi Oda  
c/o Beauty Science Research Laboratories  
Shiseido Company, Ltd.,  
3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: Taketoshi Kanda  
c/o Beauty Science Research Laboratories  
Shiseido Company, Ltd.,  
3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: Takeyoshi Kurihara  
c/o Beauty Science Research Laboratories  
Shiseido Company, Ltd.,  
3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

[right column]

(72) Inventor: Makoto Tatsuta  
c/o Beauty Science Research Laboratories  
Shiseido Company, Ltd.  
3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

(72) Inventor: Yukiko Hirata  
c/o Beauty Science Research Laboratories  
Shiseido Company, Ltd.  
3-9-1 Nishigotanda, Shinagawa-ku, Tokyo-to

F Themes (Reference)

2G045	AA40	BB50	BB52	CB07	DA60
	FA29	FB06	JA01	JA06	JA07
	4C038	PP03	PQ00	PS00	PS09



T 8302

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-275248

(P2000-275248A)

(43) 公開日 平成12年10月6日 (2000.10.6)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テームト* (参考)
G 0 1 N 33/74		G 0 1 N 33/74	2 G 0 4 5
A 6 1 B 5/16	3 0 0	A 6 1 B 5/16	3 0 0 Z 4 C 0 3 8
G 0 1 N 33/50		G 0 1 N 33/50	G
			Z

審査請求 有 請求項の数6 書面 (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平11-118417

(22) 出願日 平成11年3月24日 (1999.3.24)

(71) 出願人 000001144

工業技術院長

東京都千代田区霞が関1丁目3番1号

(72) 発明者 中村 実

東京都品川区西五反田3-9-1 株式会

社資生堂ビューティーサイエンス研究所内

(72) 発明者 福岡 正和

東京都品川区西五反田3-9-1 株式会

社資生堂ビューティーサイエンス研究所内

(72) 発明者 阿部 恒之

東京都品川区西五反田3-9-1 株式会

社資生堂ビューティーサイエンス研究所内

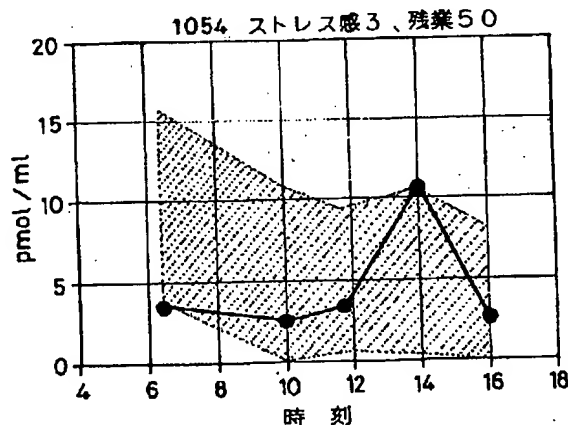
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 慢性ストレス判定方法及びその装置、記録媒体、判定シート

(57) 【要約】

【課題】 本発明の目的は慢性ストレスを、簡易にかつ被験者に負担をかけることなく、正確に判定し得る判定方法等を提供することにある。

【解決手段】 健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より標準コルチゾール濃度変化範囲を規定する標準範囲規定工程と、特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化を調べ、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定工程と、を備えたことを特徴とする慢性ストレス判定方法ないしその方法に用いる装置、媒体、判定シート。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より標準コルチゾール濃度変化範囲を規定する標準範囲規定工程と、

特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化を調べ、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定工程と、を備えたことを特徴とする慢性ストレス判定方法。

【請求項2】 請求項1記載の方法において、慢性ストレスの判定工程では、唾液中コルチゾール濃度変化が標準コルチゾール濃度変化範囲内にある場合にも、起床時唾液中コルチゾール濃度が、他の時間帯のいずれかの唾液中コルチゾール濃度よりも低い場合に慢性ストレスを有している可能性のある者と判定することを特徴とする慢性ストレス判定方法。

【請求項3】 健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られた標準コルチゾール濃度変化範囲を記憶する標準範囲記憶手段と、

特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化が入力され、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定手段と、を備えたことを特徴とする慢性ストレス判定装置。

【請求項4】 健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られる標準コルチゾール濃度変化範囲が記憶された標準範囲データと、

入力された特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化が、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定ステップと、を備え、コンピュータによる読みとり及び実行が可能なプログラムが記憶された記録媒体。

【請求項5】 健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られた標準コルチゾール濃度変化範囲がグラフ化表示されており、

特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化を調べ、その測定結果を前記標準コルチゾール濃度グラフ上に重ねてプロット可能な濃度及び時間の目盛りがとってあることを特徴とする慢性ストレス判定シート。

【請求項6】 請求項1～5のいずれかに記載の方法、装置、媒体、シートにおいて、標準コルチゾール濃度変化範囲は、客観的ストレス要因がなく、かつストレス自覚症状のない人の一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定して得られたことを特徴とする方法、装置、媒体、シート。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は慢性ストレス判定方法及びその装置、記録媒体、判定シート特に唾液中コルチゾール濃度による判定方法に関する。

【0002】

【従来の技術】いわゆるストレスが各種疾患の原因になることは周知であるが、従来短期的なストレスに関しては多くの研究が行われ、かつその対処法などについても検討が進んでいる。

【0003】一方で、近年、長期間にわたる軽度ストレス負荷あるいは短期的ストレスの十分な解消が行われないことによる慢性（蓄積）ストレスが問題となっている。これらの慢性ストレスは、それぞれのストレス要因のみを見ればさほど強いストレスとはいえない場合であっても、蓄積されることにより強度の短期的ストレス以上の影響を心身に与え、慢性ストレスが原因と見られる過労死などが社会現象となっている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】しかしながら、いわゆる慢性ストレスは、通常の場合、顕著かつ特異な症状が発現することはあまりなく、かつその発現形態も多様にわたるため、きわめて研究の難しい分野である。しかもストレス要因も多様であり、それらが複合化して問題となるため、ストレスの解消あるいはストレス要因の除去も難しく、その適切な判定が強く要望されていた。さらに、ストレス判定のための高度な心理学的分析などを行うことは、それ自体、被験者に対するストレスとなることも予想される。

【0005】本発明は前記従来技術の課題に鑑みなされたものであり、その目的は慢性ストレスを、簡易にかつ被験者に負担をかけることなく、正確に判定し得る判定方法ないし装置、記録媒体、判定シートを提供することにある。

【0006】

【課題を解決するための手段】前記目的を達成するために本発明者らが鋭意検討を行った結果、唾液中コルチゾールの一日の経時変化が慢性ストレスと密接に関係していることを見だし、本発明を完成するに至った。

【0007】すなわち、本発明にかかる慢性ストレス判定方法は、健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より標準コルチゾール濃度変化範囲を規定する標準範囲規定工程と、特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化を調べ、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定工程と、を備えたことを特徴とする。

【0008】また、本発明にかかる方法において、前記慢性ストレスの判定工程では、唾液中コルチゾール濃度変化が標準コルチゾール濃度変化範囲内にある場合にも、起床時唾液中コルチゾール濃度が、他の時間帯のい

ずれかの唾液中コルチゾール濃度よりも低い場合に慢性ストレスを有している可能性のある者と判定することが好適である。

【0009】また、本発明にかかる慢性ストレス判定装置は、健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られた標準コルチゾール濃度変化範囲を記憶する標準範囲記憶手段と、特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化が入力され、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定手段と、を備えたことを特徴とする。

【0010】また、本発明にかかる記録媒体は、健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られた標準コルチゾール濃度変化範囲が記憶された標準範囲データと、入力された特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化が、前記標準コルチゾール濃度変化範囲より逸脱する者を、慢性ストレスを有している可能性のある者と判定する判定ステップと、を備え、コンピュータによる読みとり及び実行が可能なプログラムが記憶されたことを特徴とする。

【0011】また、本発明にかかる慢性ストレス判定シートは、健康人と思われる多数の被験者の、一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定し、該測定結果より得られた標準コルチゾール濃度変化範囲がグラフ化表示されており、特定人の唾液中コルチゾール濃度の変化を調べ、その測定結果を前記標準コルチゾール濃度グラフ上に重ねてプロット可能な濃度及び時間の目盛りがとってあることを特徴とする。

【0012】また、前記方法、装置、媒体、シートにおいて、標準コルチゾール濃度変化は、客観的ストレス要因がなく、かつストレス自覚症状のない人の一日の所定時間範囲にわたる唾液中コルチゾール濃度を測定して得られたことが好適である。

【0013】

【発明の実施の形態】いわゆるストレスと唾液中コルチゾールとの関係については以前より報告されており、例えば *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 23, pp. 181-192 (1979) には、いわゆるホワイトカラー職の仕事負荷とコルチゾールの関係について考察が示されている。そして、短期的な仕事負荷とコルチゾール濃度の間にはある程度の相関が認められることが確認されている。

【0014】短期的ストレスの場合、そのストレス負荷の前後での唾液中コルチゾール濃度を測定することにより、ある程度定量的なストレス評価が可能であるが、慢性ストレスの場合、慢性ストレス強度が高いからといって、単純に唾液中コルチゾール濃度が上昇するわけでは

ない。そこで本発明者らは唾液中コルチゾールの濃度を単純に標準値と比較するのではなく、その一日での変化に着目した。

【0015】この結果、唾液中コルチゾール濃度は、一日の時間帯により大きく変化すること、及びその変化態様には一定のパターンがあることを見いだした。そして、客観的ストレス要因があり、かつストレスの自覚症状のある被験者の唾液中コルチゾール濃度変化は、いずれかの時間帯で標準範囲を逸脱するか、あるいは起床時コルチゾール濃度が他のいずれかの時間帯のコルチゾール濃度よりも低くなることを見いだした。

【0016】以下、本発明の内容をさらに詳細に説明する。

#### 唾液中コルチゾール濃度測定方法

カラムスイッチングを具備したセミマイクロカラム液体クロマトグラフ法により、唾液中コルチゾール濃度を測定した。前処理用セミマイクロカラムには、株式会社資生堂製のCAPCELL PAK MF Ph-1 (1.5 mm i. d. × 35 mm) を、また分析用セミマイクロカラムには、株式会社資生堂製CAPCELL PAK C18UG120 (1.5 mm i. d. × 250 mm) を用いた。前処理用移動相は、5 mM リン酸緩衝液/アセトニトリル (pH 6.0) = 98/2、分析用移動相は、10 mM リン酸緩衝液/アセトニトリル = 78/22 とし、共に 0.1 ml/min で送液した。カラム温度は共に 35°C で一定にし、検出波長は 242 nm に設定した。バルブ切替時間は 2.0 ~ 4.0 分とし、唾液は濾過後 100 μl を直接注入した。

#### 【0017】ストレス感の評価

主観的にストレス感を

非常に感じている：3

感じている：2

少し感じている：1

全く感じていない：0

の4段階で、被験者自身に評価、回答させた。

#### 【0018】標準範囲の規定

次に、本発明者らは健康な被験者 85 名に対して、起床時 (6:20)、10:00、11:40、14:00、16:00 にそれぞれ唾液を採取し、そのコルチゾール濃度を測定した。そして、平均値 ± 1 SD の範囲をプロットしたところ、唾液中コルチゾール濃度変化は、  
起床時：約 4 ~ 16 pmol/ml  
10:00：約 0 ~ 11 pmol/ml  
11:40：約 1 ~ 9 pmol/ml  
14:00：約 0 ~ 11 pmol/ml  
16:00：約 0 ~ 8 pmol/ml  
という結果が得られた。

【0019】そして、この範囲を標準範囲と仮定し、図 1 に示すシート上にプロットした。なお、前記ストレス感の評価で 0 又は 1、且つ客観的ストレス要因としての

残業時間が10時間以下の者の平均±1SD範囲をプロットした場合にも、ほぼ同様の傾向が認められた。このため、標準コルチゾール濃度変化範囲は、客観的ストレス要因がなく、且つストレス自覚症状のない人の一日の所定時間範囲にわたる唾液コルチゾール濃度を測定して得ることも好適である。

#### 【0020】慢性ストレス判定

次に、客観的ストレス要因として残業時間を取り、残業時間が多く（残業時間50時間/月）かつストレス感のある者（ストレス感：3）を慢性ストレスを有しているとして、前記シート上にプロットしたところ、図2に示すように、起床時のコルチゾール濃度が標準範囲の下限より低く、かつ14：00のコルチゾール濃度も標準範囲よりはずれ、起床時よりも高い値を示した。

【0021】また、残業時間50時間/月、ストレス感

2の者についてシート上にプロットしたところ、図3に示すように起床時のコルチゾール濃度が標準範囲の下限より低い外は、各時間帯におけるコルチゾール濃度は標準範囲内にあるものの、11：40のコルチゾール濃度は起床時よりも高い値を示した。

【0022】これに対し、残業時間45時間/月、ストレス感0の被験者のコルチゾール濃度変化をプロットしたところ、図4に示すようにすべて標準範囲で推移した。この結果、コルチゾール濃度変化は、単に残業時間の多少による疲労度を示すのではなく、そのストレス要因が個人別に与える影響の程度を反映していることが理解される。

【0023】次の表1に標準範囲とストレス感、残業時間の関係を示す。

【表1】

ストレス感	残業時間	該当被験者	標準範囲内	標準範囲外	起床時低
3	50以上	1人	0人	1人	1人
	10～50	1	1	0	0
	10以下	1	1	0	0
2	50以上	3	2	1	1
	10～50	10	8	2	1
	10以下	4	4	0	0

【0024】以上のように、唾液中のコルチゾール濃度の標準範囲を数時間にわたる時間帯で規定し、かつ被験者よりの唾液試料採取を一日数回、すなわち起床時、10：00、11：40（昼食前）、14：00、16：00に行うことで、いずれかの時間帯におけるコルチゾール濃度が標準範囲を越えた場合には慢性ストレスを有している可能性が高いとして判定することができる。

【0025】また、起床時の採取唾液のコルチゾール濃度が、他の時間帯のいずれかの唾液のコルチゾール濃度よりも低い場合には、同様に慢性ストレスを有している可能性が高いとして判定することができる。

#### 【0026】慢性ストレス判定装置

図5には本発明の一実施例にかかる慢性ストレス判定装置の概略構成が示されている。同図に示す装置10は、唾液中コルチゾール濃度測定手段12と、前記コルチゾール濃度変化標準範囲を例えば男女別、年代別に記憶した標準範囲記憶手段としてのハードディスク14と、判定手段として機能し得るCPU16と、判定結果を表示する表示部18とを備える。

【0027】なお、比較を行うプログラムなどは図示を省略したROM中に記憶させておいてもよいし、前記ハードディスク14に書き込んでおくことも可能である。

本実施形態にかかる判定装置10は概略以上のように構成され、操作者は唾液（検体）を採取し、測定手段12に検体を注入すると共に、該検体に対応した被験者識別情報及び唾液採取時間を入力する。

【0028】そして、該サンプルのコルチゾール濃度測定結果は、被験者識別情報及び唾液採取時間と共にハードディスク14中に記憶され、該被験者の所定の採取時間における唾液サンプルの測定が終了した時点で、判定手段16は、測定結果が前記標準範囲に収まっているか否か、及び起床時唾液中コルチゾール濃度が他のいずれかの時間帯のコルチゾール濃度よりも低いか否かに基づき、該被験者が慢性ストレスを有しているか否かを判定し、表示部18に結果を表示する。

【0029】なお、本実施形態にかかる装置において、例えば一セット5検体をセット可能なオートサンプラーを備え、該一セットに一被験者の経時採取された唾液サンプルをセットして一時に慢性ストレス判定を行うことも好適である。

【0030】上記装置に用いられる慢性ストレス判定プログラムは、

①クロマトグラムにより分離を行っている間、予め作成した様々なデモ画面（各種説明など）を表示でき、クロ

マトグラムの状況を表す画面と任意に切り換えることができる。

②コルチゾール値とその被験者の属性データ（年齢、性別、性格など）、唾液採取時の心理データをデータベース構造で内蔵しており、様々な条件で検索できる。

【0031】③分析終了直後、その結果（コルチゾール値）を予め入力した被験者属性がほぼ同じ群の平均値と比較して、その結果を自動的に表示する。

④新たな分析結果をデータベースに自動的に登録し、被験者属性別の平均値を自動的に再計算することでデータベースを強化できる。

⑤複数の場所の装置（及びデータベース）で収集したデータを一つの中央データベースに集約したり、同期を取ることができる。等の特徴を有する。

【0032】また、前記コルチゾール濃度の標準範囲データ及び判定ステップを含むコンピュータプログラムをフロッピーディスクなどの記録媒体に記録しておくことも好適である。

#### 【0033】慢性ストレス判定シート

本発明において、前記図1に示したような判定シートを用いることが好適である。同図においては、縦軸に唾液中コルチゾール濃度、横軸に唾液採取時間を取り、かつ各時間帯における標準範囲がグラフ化して表示されている。このため、各被験者毎のコルチゾール濃度測定データを該シート上にプロットするのみで、慢性ストレスを

有しているか否かの判定を行うことができる。

#### 【0034】

【発明の効果】以上説明したように本発明にかかる慢性ストレス判定方法、装置、記録媒体、シートによれば、一日の唾液中コルチゾール濃度変化ないし起床時の唾液中コルチゾール濃度を元に慢性ストレスを判定することとしたので、被験者に負荷をかけることなく、高い精度で慢性ストレスを有する者を判定することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の一実施形態にかかる慢性ストレス判定シートの外観図である。

【図2】慢性ストレスを有すると考えられる被験者の判定シート上への表示結果である。

【図3】慢性ストレスを有すると考えられる被験者の判定シート上への表示結果である。

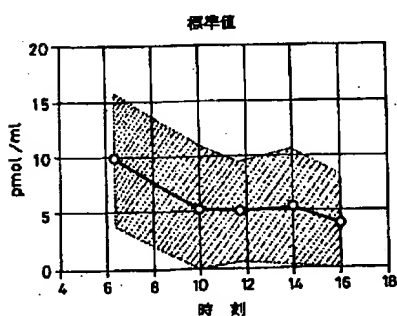
【図4】慢性ストレスを有さないと考えられる被験者の判定シート上への表示結果である。

【図5】本発明の一実施形態にかかる慢性ストレス判定装置の概略構成図である。

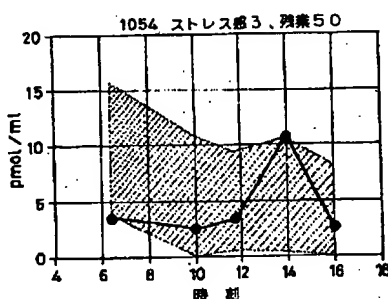
#### 【符号の説明】

- 10 慢性ストレス判定装置
- 12 唾液中コルチゾール濃度測定手段
- 14 ハードディスク（標準範囲記憶手段）
- 16 CPU（判定手段）

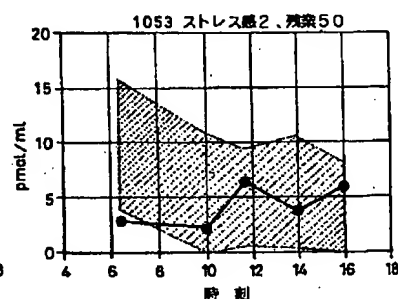
【図1】



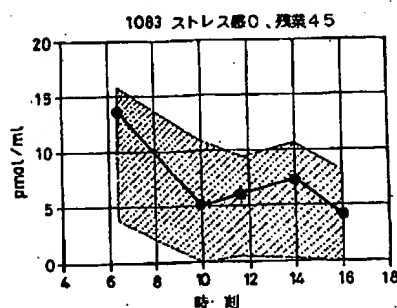
【図2】



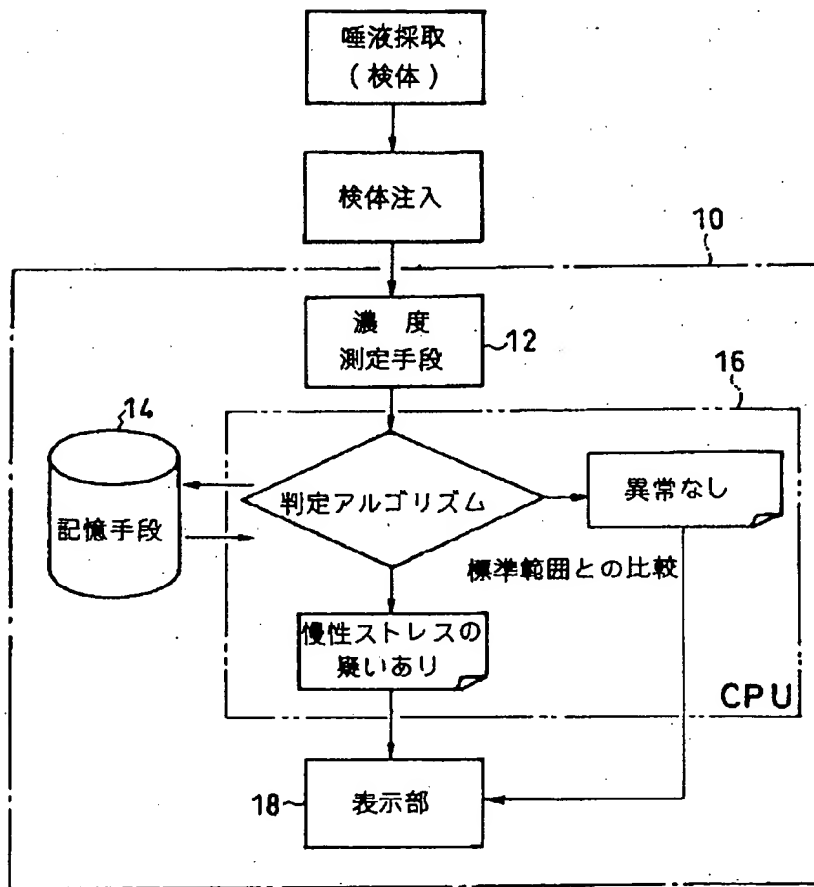
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(72)発明者 織田 弥生  
東京都品川区西五反田3-9-1 株式会  
社資生堂ビューティーサイエンス研究所内  
(72)発明者 神田 武利  
神奈川県横浜市港北区新羽町1050番地 株  
式会社資生堂第一リサーチセンター内  
(72)発明者 栗原 武克  
東京都品川区西五反田3-9-1 株式会  
社資生堂ビューティーサイエンス研究所内

(72)発明者 龍田 周  
東京都品川区西五反田3-9-1 株式会  
社資生堂ビューティーサイエンス研究所内  
(72)発明者 枚田 祐貴子  
東京都品川区西五反田3-9-1 株式会  
社資生堂ビューティーサイエンス研究所内  
Fターム(参考) 2G045 AA40 BB50 BB52 CB07 DA60  
FA29 FB06 JA01 JA06 JA07  
4C038 PP03 PQ00 PS00 PS09